

Effects of Bisphenol A and BPA Alternatives on the Nervous System

Ha Jung Moon, Seung Hyun Lee, Hyun Seung Shin and Eui-Man Jung*

Department of Molecular Biology, College of Natural Sciences, Pusan National University, Busan 46241, Korea

Received April 10, 2023 / Revised April 24, 2023 / Accepted April 25, 2023

Endocrine disrupting chemicals (EDCs), used in a variety of products in modern society, are hormone-like substances that cause various diseases. Humans are exposed to EDCs through their inclusion in pesticides, plastics, cosmetics, detergents, and drugs. Bisphenol A (BPA), one of the representative endocrine disruptors, is an estrogen-like substance that has been widely used commercially in plastic and epoxy resins. BPA is a chemical that can disrupt the endocrine system, leading to reduced reproductive function, obesity, cancer, and neurodevelopmental disorders. Since the adverse health effects of BPA began to be reported the use of BPA has been regulated worldwide. Various alternatives to BPA have been widely used worldwide; representatively, bisphenol S (BPS) and bisphenol F (BPF) are the most commonly used in commercial contexts. BPS and BPF may cause endocrine-disrupting effects like those of BPA due to their similar chemical structures. Recent studies have reported that BPS and BPF disrupt the neurodevelopmental process and cause neurodevelopmental disorders. Therefore, future studies will be required for safety verification of BPA alternatives and the development of new alternatives to BPA for brain health. In this review, we reviewed the effects of BPA and the alternatives, BPS and BPF, on the nervous system.

Key words : Bisphenol A, bisphenol F, bisphenol S, endocrine disrupting chemicals, neurodevelopment

서론

내분비계교란물질(endocrine disrupting chemicals, EDCs)은 ‘환경호르몬’이라고 알려진 화학물질로서 피부 및 구강 등 다양한 경로를 통해 생체 내로 흡수되어 호르몬 작용을 교란해 정상적인 내분비계 기능을 방해한다[83]. 이러한 부작용에도 불구하고 EDCs는 인간의 삶에 편리함을 제공한다는 이유로 현대 산업 사회에서 무분별하게 사용되고 있다. EDCs가 동식물을 포함한 생태계 및 인간에게 노출되었을 때 생체호르몬과 달리 쉽게 분해되지 않아 체내에 축적되기도 한다. 이러한 EDCs의 특성은 결과적으로 환경오염을 초래할 뿐만 아니라 여러 세대에 걸쳐 인간의 건강에 직간접적인 악영향을 끼친다[16]. 대표적으로 잘 알려진 EDCs로는 bisphenol A, dioxin, phthalate 등이 있다[70].

Bisphenol A (2,2-bis-(4-hydroxyphenyl) propane, BPA)는 가장 대표적인 내분비계교란물질로, 1891년 러시아 화학

자 Aleksandr Pavlovich Dianin에 의해 처음 합성되었다[1, 59]. BPA는 뛰어난 내구성과 내열성으로 인해 1950년대 이후부터 본격적으로 생산산업에 이용되었으며[1, 17, 80], BPA는 폴리카보네이트(polycarbonate)와 에폭시 수지(epoxy resins)의 원료로서 사용량이 급격히 증가하였다. 폴리카보네이트는 젓병, 물병과 같은 식품 보관 용기뿐만 아니라 CD, DVD, 선글라스 등의 생활용품에 사용되며, 에폭시 수지는 캔 내부 코팅제, 치과용 실란트, 공업용 도료로 많이 사용된다. 이 외에도 BPA는 영수증에 사용되는 감열지나 접착제와 같이 생활 속에서 흔히 접할 수 있는 제품의 생산 단계에서 다양하게 사용되고 있어 BPA의 노출에 대한 우려가 발생했다[34, 66, 68, 75].

수많은 연구자들은 다양한 *in vitro* 및 *in vivo* 연구를 통해 BPA가 인간에게 미치는 영향에 대해 연구하였다. BPA의 에스트로겐 유사 작용과 항 안드로겐 작용으로 인해 생식기관 발달에 영향을 미쳐 성조숙증, 자궁 내막증, 유방암 등을 유발한다고 보고되었을 뿐만 아니라 비만과 신경질환 등의 질병도 유발한다는 연구결과가 발표되었다[21, 33, 64]. 또한 임신 기간의 BPA 노출은 태아의 신경 발달을 저해한다는 연구 결과가 보고되었으며 소변에서 BPA가 다량 검출된 임신부의 자손에서는 불안, 우울증, 과잉행동이 관찰되었다[6, 44, 60, 78, 85, 88]. 그리고 동물 실험에서 임신 중 BPA에 노출된 마우스 자손의 행동 실험 결과에서도 불안행동이 증가하고 기억력이 저하되었다[78].

*Corresponding author

Tel : +82-51-510-3682, Fax : +82-51-513-9258

E-mail : jungem@pusan.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

이처럼 BPA가 내분비계를 교란하는 물질로서 인체에 대한 위해성을 나타낸다는 연구 결과들로 인해 국제적으로 BPA의 사용이 점차 규제되었고 BPA 대체물질을 개발하고자 노력하였다. 그 결과, 2000년대에 들어서 BPA의 대체물질들이 개발되었고 대표적인 대체물질로는 bisphenol S (4,4'-Sulfonyldiphenol, BPS)와 bisphenol F (4,4'-Methylenediphenol, BPF)가 있다.

BPA의 대체물질로 개발된 BPS와 BPF는 BPA를 대신하여 산업적으로 널리 사용되었고 이러한 BPA 대체물질을 이용하여 만들어진 제품은 'BPA-free'라고 표기되어 소비자들에게 사용되고 있다. BPA는 뇌를 포함한 여러 장기에 부정적인 영향을 미친다는 연구 결과가 다수 존재하여 BPA의 사용을 규제하려는 움직임이 국제적으로 활발히 일어나고 있으나, 그에 반해 BPA 대체물질들은 인체에 미치는 영향에 대한 연구가 부족하여 산업에 무분별하게 사용되고 있다. 그러나 BPA 대체물질들은 BPA와 유사한 화학구조를 가지고 있어 이들 역시 내분비계에 영향을 나타낼 것이라는 의문이 제기되었다. 또한, 최근 다양한 연구를 통해 BPA 대체물질들이 생식기, 간 뿐만 아니라 뇌 등과 같은 장기에 부정적인 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다[19]. 이에 BPA 대체물질들의 사용에 있어 안전성을 고려해야 하며 BPA 대체물질들이 인체에 미치는 영향에 대해 정확히 이해하려는 노력이 필요하다.

본 총설에서는 BPA와 BPA 대체물질들이 신경계에 미치는 위험성에 대한 최신 정보 및 연구 동향을 정리하고 BPA와 BPA 대체물질들의 위험성을 제시하여 사용에 있어 경각심을 일깨우고자 한다.

본 론

Bisphenol A

BPA는 에스트로겐 유사체로 대표적인 내분비계교란 물질이다. BPA는 에스트로겐 수용체, 안드로겐 수용체, 갑상선 수용체 및 글루코코르티코이드 수용체와 같은 여러 내분비계 수용체에 결합할 수 있는 화학물질이다. 그 결과 BPA의 노출은 생식 기능 장애, 호르몬 관련 암의 발병 및 신경계 발달 저해와 같이 인간의 건강에 유해한 영향을 미친다[13]. 이러한 BPA는 뛰어난 내열성과 내구성을 가지고 있어 캔 내부 코팅제와 플라스틱의 생산에 주로 사용되며, 전 세계적으로 플라스틱의 소비량이 증가함에 따라 주원료인 BPA의 소비량 또한 매년 증가하고 있는 추세이다[52]. 특히 식품보관용기에 가장 많이 사용되는 BPA는 고온의 조건에서 용출이 많이 일어나며, 인간은 그 용기에 담긴 식이를 섭취하면서 BPA에 노출된다[28, 44]. 국내에서 조사된 연구 결과에 따르면 한국인 3,268명 중 98.1%의 소변에서 BPA가 검출되었고 미국인 1,046명 중 96.8%의 소변에서 BPA가 검출되었다[12]. 프

랑스, 벨기에, 스웨덴과 같은 유럽 국가들을 포함한 대부분의 국가를 대상으로 한 조사 결과에서도 대부분 인간의 소변에서 BPA가 검출되었다[32]. 다양한 국가에서 조사한 인간의 소변 내 BPA 농도의 결과를 기반으로 전 세계 인구의 평균 BPA 일일 섭취량을 추정했을 때, 성인은 30.76 ng/kg bw/day, 어린이는 60.087 ng/kg bw/day, 그리고 임산부는 42.03 ng/kg bw/day 를 섭취한다고 유추되었다[32]. 또한, 최근 폴란드의 출생코호트 연구에서 폴란드의 어린이는 하루에 50.0 ng/kg bw/day의 BPA를 섭취한다고 보고되었다[23]. 이러한 연구 결과는 BPA가 인간에게 항상 노출되고 있으며 체내에 축적될 수 있음을 시사한다.

더 심각한 문제는 BPA가 태반을 통과할 수 있으며 혈액-뇌 장벽도 침투할 수 있기 때문에 임산부 또는 영유아의 BPA 노출이 신경발달장애의 원인이 될 수 있다는 것이다[57, 72]. 최근 *in vitro* 및 *in vivo* 연구들을 통해 BPA가 신경계에 미치는 영향에 대한 생물학적 결과가 많이 보고되어 있다. 동물실험에서는 마우스 해마 신경 초대배양세포에 BPA를 처리했을 때 수상돌기 가지의 밀도가 유의하게 감소하는 것이 관찰되었고[50], BPA에 의해 활성산소가 증가하였으며 이로 인해 세포 사멸이 증가하는 것이 관찰되었다[63]. 랫드의 경우 초대배양 신경세포에 0.05-100 μ M 농도의 BPA를 처리했을 때, 미성숙한 신경교세포와 신경세포로의 분화가 농도 의존적으로 증가하고, 성숙한 신경교세포와 신경세포의 수가 감소하였다[11, 25]. 또한 흥분성 신경전달물질인 글루타메이트를 생성하는 신경세포에 BPA를 만성적으로 처리했을 때, 흥분성 시냅스에서 칼슘 이온의 유입을 유도하는 α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) 수용체와 postsynaptic density protein-95 (PSD-95) 의 발현이 유의적으로 증가하였고 신경의 세포사멸이 유도되었다[77]. Wang 등 [77]은 BPA의 처리로 생성된 활성산소와 AMPA 수용체와 PSD-95의 과발현으로 칼슘 이온이 과도하게 유입되어 신경의 세포사멸이 유도되었다고 설명하고 있다. 최근 연구에 따르면 PSD-95의 비정상적인 증가는 운동과다장애나 조울증과 같은 정신질환과 관련이 있으며[27], AMPA 수용체 발현의 증가는 불안과 같은 행동을 유발한다고 한다(Table 1) [2].

N-methyl-d-aspartate (NMDA) 수용체는 세포 내로 칼슘 이온을 유입하는 이온 통로 또는 글루타메이트의 수용체로 기능을 한다. NMDA 수용체는 신경의 분화, 시냅스 생성, 시냅스 가소성, 장기 기억 능력과 같이 다양한 기능에 연관되어 있다[7, 42]. 에스트로겐은 해마에서 NMDA 수용체의 발현에 관여하는데, BPA는 에스트로겐의 유사체로서 해마에서 NMDA 수용체의 비정상적인 발현에 영향을 미칠 수 있다고 보고되어 있다[84]. 태아기부터 BPA에 노출된 자손 마우스의 해마에서 NMDA 수용체 발현이 감소하였고, 동시에 기억 및 인지 기능 저하와 불안과 같

Table 1. Neurotoxicity of BPA, BPS and BPF (*in vitro*)

Substances	Model	Concentration	Effects	Ref.
Bisphenol A	Primary hippocampal neuron	10 nM, 100 nM, 1 μ M, 10 μ M	Decreasing dendritic spine density.	[50]
	HT-22 cell line	1 nM, 10 nM, 100 nM, 1 μ M, 10 μ M, 100 μ M	Increasing ROS level and cell apoptosis. Decreasing cell proliferation.	[63]
	Rat neural stem cell	50 nM, 250 nM, 10 μ M, 50 μ M, 100 μ M	Increasing differentiation into the immature neuron, astrocyte, and oligodendrocyte depending on concentration.	[25]
	Primary cortical neuron	100 μ M, 200 μ M	Decreasing neurite outgrowth. Increasing differentiation into the immature neuron.	[11]
	Glutamatergic neuron derived from H9 cell line	0.1 μ M, 1 μ M, 10 μ M	Increasing expression of AMPAR and PSD-95. Increasing cell apoptosis.	[77]
Bisphenol S	Mouse embryonic stem cell	1 nM-1 mM	Changes in gene expression associated with serotonergic, and glutamatergic neuron. Increasing gene expression of neurodegenerative disorders.	[90]
	HT-22 cell line	1 nM, 10 nM, 100 nM, 1 μ M, 10 μ M, 100 μ M	Increasing ROS level and cell apoptosis. Decreasing cell proliferation.	[63]
	Human neuroblastoma cell line	1 nM, 10 nM, 100 nM, 1 μ M, 10 μ M, 100 μ M	Increasing ROS level and cell apoptosis.	[76]
	Human embryonic stem cell	0.001–300 μ M	Decreasing neurite length.	[46]
Bisphenol F	Rat neural stem cell	50 nM, 250 nM, 10 μ M, 50 μ M, 100 μ M	Increasing differentiation into the immature neuron, astrocyte, and oligodendrocyte depending on concentration. Decreasing differentiation of neuronal cells.	[25]
	Mouse embryonic stem cell	1 nM-1 mM	Changes in gene expression associated with differentiation of neural cell.	[90]
	Human embryonic stem cell	0.001–300 μ M	Decreasing neurite length.	[46]

은 행동이 유도되었다[73, 84, 86].

불안 행동 유발 또는 기억 및 인지 기능 저하와 같은 신경학적 행동 변화는 다양한 신경전달물질의 비정상적인 분비에 의해서도 나타날 수 있다[69]. 최근 연구자들은 도파민과 도파민의 대사 산물인 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC)이 불안 행동과 관련이 있다는 이전 보고를 토대로 *in vivo* 실험에서 임신한 마우스에 BPA를 처리한 후 자손 마우스에서 나타나는 행동 변화와 도파민 농도와 의 연관성을 확인하였다[3]. 결과적으로 BPA에 처리된 수컷 자손 마우스에서 불안과 같은 행동이 증가했고 이들 마우스에서 도파민의 농도는 증가하였으나 도파민이 DOPAC로 전환되는 비율이 감소되었다[53, 62]. 이러한 결과는 BPA가 도파민 신호 전달 경로를 교란하여 불안장애와 같은 신경학적 문제를 일으킬 수 있음을 시사한다.

아세틸콜린은 뇌에서 인지기능 및 기억력에 관여하는

신경전달물질로 대뇌피질 및 해마의 아세틸콜린 감소는 기억장애의 원인으로 작용한다[10]. 신경계 발달이 이루어지는 태아기에 BPA에 노출된 마우스의 해마에서 신경전달물질인 아세틸콜린의 생성이 유의적으로 감소하였으며 기억력 저하가 나타났다[54]. 또한, BPA의 노출로 기억력 저하가 나타난 수컷 랫드의 해마에서 수상돌기 가시의 밀도가 감소하는 경향이 보였고[50, 81, 87], 태아기에 BPA에 노출되어 장기 기억력 저하가 나타난 마우스의 해마에서 신경세포의 표지자인 neuronal nuclear protein (NeuN) 양성 세포와 신경전구세포의 수가 유의적으로 감소된 것을 관찰하였다[40].

Wnt/ β -카테닌 신호전달에서 Wnt 단백질이 활성화되면 β -카테닌을 분해하는 glycogen synthase kinase 3 beta (GSK-3 β) 단백질의 활성이 억제되어, 세포질 내 β -카테닌이 분해되지 않고 핵 내로 이동이 증가 된다. 핵 내로 이동

된 β -카테닌은 핵 내에서 신경세포의 증식에 관여하는 단백질 cyclin D1의 발현을 증가시킨다[43, 71, 74]. 신경발달 과정에서 wnt/ β -카테닌 신호전달 경로는 신경전구세포의 증식을 조절하는 데 중요한 역할을 하며, wnt/ β -카테닌 신호전달이 비정상적으로 활성화되면 신경발달장애가 나타날 수 있다[22, 50]. 연구자들은 태아기부터 BPA를 처리한 랫드의 해마에서 BPA가 wnt 단백질의 발현을 감소시키고, GSK-3 β 를 활성화시키는 것을 확인하였다. 이로 인해 세포질 내 β -카테닌의 농도가 낮아졌고, 신경세포의 증식에 관여하는 단백질 cyclin D1의 발현이 감소되었다. 연구자들은 BPA가 wnt/ β -카테닌 신호전달 활성을 억제시킴으로써 신경세포의 증식이 감소됨을 확인하였다[74]. Notch 수용체는 뇌에서 신경전구세포의 증식 및 분화에 중요한 역할을 하는 신호전달 단백질로 알려져 있다[41]. Notch 수용체가 리간드와 결합하면 세포 내에 있는 γ -세크레타제 효소에 의해 절단되어 세포질 내에 notch 세포 내 도메인이 생성되고, notch 세포 내 도메인은 핵으로 이동하여 전사인자로 작용함으로써 신경발달에 관여하는 유전자의 발현을 조절한다[20, 41]. 최근 연구에 따르면, BPA가 notch 수용체를 절단시키는 γ -세크레타제의 활성을 억제함으로써 notch 신호 전달을 방해하여 신경발달 이상을 유발한다고 보고되었다(Table 2) [4].

또한 인간 신경발달과정에서 BPA에 노출되었을 때 나타나는 영향을 관찰하는 출생코호트 연구 결과, 태아의 신경발달과정에서 BPA에 노출된 자녀에게서 사회적 의사소통 장애가 유발됨이 보고되었다[48]. 또한 감정조절 장애와 높은 불안도를 보이는 3-4 세 자녀들의 소변에서 높은 농도의 BPA가 검출되었고[6], 소변에서 BPA가 높은 수치로 검출될수록 주의력결핍 과잉행동장애 평정척도 (ADHD rating scale, ARS) 점수가 유의적으로 증가되었다[37]. 이러한 출생코호트 연구결과는 임신기의 BPA 노출이 자녀의 사회적 의사소통 장애, 감정조절 장애 그리고 주의력결핍 과잉행동장애와 같은 신경발달장애를 유발할 수 있음을 제시한다[6, 37, 48]. 위의 모든 연구 결과를 종합해 보면 BPA는 신경발달에 부정적인 영향을 미쳐 불안, 기억력 저하, 인지 기능 저하와 같은 비정상적인 행동을 유발하는 물질임을 알 수 있다.

Bisphenol S

BPS는 BPA보다 UV와 고온에 대한 안정성이 높아 BPA 대체물질로 전 세계적으로 가장 많이 사용되고 있다[36]. BPS는 영수증 감열지, 플라스틱 물품과 같이 BPA가 사용되던 물품에 BPA를 대체하여 널리 사용되고 있다[31]. BPA의 사용이 규제됨에 따라 BPS의 사용이 점차 증가했으며 그에 따라 인간에 대한 노출도 증가하였다[82]. 그 예로 미국과 유럽의 영수증 감열지에서 검출된 BPS의 농도는 BPA의 농도보다 더 높게 검출되었고[82], 미국 및

아시아 7개국에서 모집한 315명의 소변 샘플 중 81%에서 BPS가 검출되었다[47]. 이러한 수치는 BPS가 인간에게 노출되어 체내에 축적되고 있다는 것을 나타낸다. BPS는 BPA와 유사한 화학구조를 가지고 있어 BPA같이 내분비계 교란을 일으켜 뇌를 비롯한 다양한 장기에 유해한 영향을 미친다는 연구 결과가 보고되고 있다[15, 19]. BPS가 신경계에 미치는 영향에 대한 연구는 BPA보다 현저히 부족하지만, 최근 BPS가 신경세포 분화 및 증식에 부정적인 영향을 미친다는 연구 결과가 점차 증가하고 있는 추세이다.

최근 BPS가 신경 발달에 미치는 영향을 알아보기 위해 연구자들은 신경으로 분화가 가능한 마우스 배아 줄기세포를 이용하였다. 미분화 마우스 배아줄기 세포가 신경으로 분화 시 BPS를 처리한 후, 신경 관련 유전자의 발현 변화를 RNA-seq 기법을 사용하여 관찰하였다. 그 결과 세포토닌 신경전달 및 글루타메이트 신경전달에 관련된 유전자 발현 변화가 관찰되었으며, 알츠하이머 또는 파킨슨병과 같은 퇴행성 뇌질환 관련 유전자 발현이 변화하였다[90]. 인간의 신경모세포종 세포주와 마우스 해마신경초대배양세포에 BPS를 처리하여 BPS가 신경세포에 미치는 영향을 알아보았을 때, BPS는 신경 세포 내에 산화 스트레스를 유도하여 세포 독성을 일으킴으로써 세포사멸을 증가시켰다[63, 76]. 또한, BPS 노출은 인간 배아 줄기세포가 신경세포로 분화 시 신경돌기 길이를 감소시키는 원인으로 작용하였다(Table 1) [46].

뇌 발달은 다양한 호르몬과 다양한 인자들이 상호작용을 하며 조절되는데 그중 하나인 갑상선 호르몬은 신경세포, 신경교세포로의 분화를 조절하고, 시냅스 생성에 중요한 역할을 하는 호르몬으로 알려져 있다[5]. 신경발달 과정에서 갑상선 호르몬 결핍은 비정상적인 신경 발달을 유도함으로써 지적 장애, 자폐 스펙트럼 장애와 같은 신경발달장애를 나타낼 수 있다[24, 30, 65]. 최근 마우스와 제브라피쉬를 이용한 연구에서 BPS가 갑상선 호르몬 수용체 길항제로 작용하여 갑상선 호르몬의 신호 전달 경로를 방해함으로써 갑상선 호르몬의 생산을 감소시킨다고 보고하였다[15, 38, 51, 91]. 이는 BPS가 신경발달 과정에 노출되면 갑상선 호르몬의 분비를 감소시켜 신경발달 장애를 일으킬 수 있음을 시사한다. 뇌 발달에 중요한 단백질인 뇌 유래 신경영양인자(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)는 신경 발달 기간 중 신경의 발달, 분화, 시냅스 가소성을 조절하는 역할을 한다[8]. BDNF-tyrosine kinase B (trkB)-cAMP-response element binding protein (CREB) 신호전달경로는 신경 줄기세포의 증식과 분화에 관여하여 결과적으로 인지기능에 지대한 영향을 미친다[14, 45]. BDNF 수용체인 TrkB 단백질은 시냅스 가소성, 신경세포의 성장에 관여하며, CREB 단백질의 인산화는 BDNF 단백질 생성을 촉진한다[29]. 성인 수컷 마우스에

Table 2. Neurotoxicity of BPA, BPS, and BPF (*in vivo*)

Substances	Model	Concentration	Effects	Ref.
Bisphenol A	Mouse	100, 500 µg/kg/day	Inducing anxiety-like behavior and loss of memory and cognitive abilities. Decreasing expression of NMDA receptor in the hippocampus.	[73]
	Mouse	0.5, 5, 50 mg/kg/day	Inducing loss of memory ability. Decreasing expression of NMDA receptor in the hippocampus.	[84]
	Mouse	250 ng/kg/day	Inducing anxiety-like behavior. Increasing of DA level but decreasing of DOPAC/DA ratio.	[53]
	Mouse	30 ng/g, 2 mg/g diet	Inducing loss of memory ability. Decreasing of acetylcholine production in the hippocampus.	[54]
	Mouse	2, 20, 200 µg/kg/day	Inducing loss of long-term memory ability. Decreasing the number of neural stem cells and neurons in the hippocampus.	[40]
	Rat	50, 250, 500 µg/kg/day	Inducing loss of spatial memory ability. Decreasing dendritic spine density in hippocampal CA1 area.	[50]
	Rat	1, 10 µg/ml drinking water	Inducing loss of memory and learning abilities. Decreasing the number of hippocampal neurons.	[81]
	Rat	4, 40, 400 µg/kg/day	Decreasing of neuronal differentiation in the hippocampus. Decreasing levels of β-catenin and phospho GSK-3β.	[74]
Xenopus laevis	0.02-20 µM	Inhibiting activation of γ-secretase and decreasing of neural differentiation.	[4]	
Bisphenol S	Mouse	2, 20, 200 mg/kg/day	Decreasing expression of BDNF and CREB.	[45]
	Mouse	0.1, 1 mg/kg/day	Inducing anxiety-, depression-like behaviors and social deficits.	[31]
	Mouse Rat	100 µg/kg/day 10, 50 µg/kg/day	Inducing anxiety-like behavior. Inducing anxiety-like behavior. Decreasing level of thyroid hormones.	[56] [15]
Bisphenol F	Mouse	10 mg/kg/day	Inducing anxiety-, depression-like behaviors.	[61]
	Zebrafish	0.001, 0.01, 0.1 mg/l	Inducing anxiety-like behavior and loss of cognitive ability.	[39]
	Zebrafish	0.5, 5 µg/l	Inducing loss of cognitive ability. Decreasing the neural cell by increasing phagocytic activity.	[58]
	Zebrafish	0.25, 0.5, 1 µM	Decreasing the size of gonadotropin releasing hormone neural cells.	[79]
Zebrafish	7, 70, 700 µg/l	Inducing loss of motor ability by increasing ROS level in the brain.	[26]	

게 28일 동안 매일 BPS를 투여하였을 때, 마우스의 해마에서 CREB 단백질과 인산화된 CREB 단백질의 발현이 감소하였고, BDNF 유전자 프로모터의 메틸화가 증가하여 BDNF 단백질 발현이 감소하였으며, 시냅스의 수가 감소되었다[45]. BPS의 노출은 행동학적 변화를 나타내기도 한다. BPS를 성인 수컷 마우스에게 28일 동안 매일 노출시켰을 때 BPS에 노출된 마우스에서 불안장애, 우울증과 같은 행동과 사회성 결핍 행동이 유도되었다[31, 56]. 이러한 행동 변화가 나타난 마우스는 공포감정을 조절하는 뇌의 한 부분인 기저핵 편도체에서 흥분성 신경전달물질

수용체의 발현이 증가하여 이로 인해 작은 자극에도 쉽게 불안 증세를 나타낼 수 있는 가능성을 제시한다(Table 2) [31]. 이러한 결과들은 BPS가 호르몬 작용을 교란하여 신경관련 유전자의 발현을 조절함으로써 불안장애, 인지 기능 저하와 같은 비정상적인 행동을 유도할 수 있으며, BPS가 BPA의 안전한 대체물질이 아님을 시사한다.

Bisphenol F

BPA의 또 다른 대체물질인 BPF는 접착제, 플라스틱, 치과용 실란트 및 식품 포장지 등과 같은 다양한 생활용

품의 제조에 사용되는 열경화성 플라스틱 중 하나인 에폭시 수지의 주 재료이다[9, 67]. 하지만 에폭시 수지로 제조된 다양한 생활용품들의 과도한 사용으로 인해 인간은 BPF에 무분별하게 노출되고 있다. 한국과 미국에서 조사된 보고에 따르면, 3,780명의 한국인 중 44%는 소변에서 BPF가 검출되었으며[55], 미국인의 소변 샘플에서 평균적으로 0.15-0.54 ug/l 농도의 BPF가 검출되었다[35, 49, 89]. 이러한 보고는 BPA의 대체물질인 BPF 또한 인체에 노출되어 체내에 축적되고 있음을 시사한다.

최근 연구자들은 BPF가 신경계에 미치는 영향을 규명하기 위한 연구를 활발히 진행하고 있다. 먼저 신경 줄기 세포를 이용한 연구 결과를 살펴보면 BPF의 노출에 따라 태아 신경줄기세포가 비정상적으로 분화되었고, 태아 신경줄기세포로부터 분화한 성상세포 및 희소돌기아교세포는 형태학적 이상이 나타났다[25]. 그리고 BPF에 노출된 마우스 배아 줄기세포에서 신경세포 분화와 관련된 유전자인 SRY-box transcription factor 1, paired box 6, SRY-box transcription factor 3, nestin과 신경세포의 표지자인 microtubule associated protein 2의 유전자 발현이 감소되었다[90]. 또한 인간 신경줄기세포에 BPF를 처리한 결과 신경돌기의 길이가 유의적으로 감소한 것을 확인하였다(Table 1) [46].

BPF가 신경계에 미치는 영향을 실험동물 모델을 통해 조사했을 때, BPF가 실험동물의 불안 및 인지 장애와 같은 행동 변화를 유발했다는 보고가 있었다. 최근 연구에 따르면, 제브라피쉬에 BPF를 노출시켰을 때 BPF가 혈관-뇌 장벽을 통과하여 뇌 조직에 축적되면서 뇌의 대사 경로, 칼슘 신호 경로, 호르몬 대사 경로와 관련된 유전자의 발현을 비정상적으로 조절하는 것을 관찰하였고, 이로 인해 제브라피쉬의 행동 변화가 유발됨을 관찰하였다[39]. 또한 BPF에 노출된 제브라피쉬의 뇌에서는 미세아교세포의 외부 항원을 인식하여 파괴하는 식균작용이 비정상적으로 유도되어 신경세포의 소실이 유발되었고, 결과적으로 BPF에 노출된 제브라피쉬에서 인지 기능 장애가 나타났다[58]. 발달 중인 제브라피쉬 배아에 BPF를 노출시킨 결과, 성적 행동과 관련된 뇌 부위인 말단 신경과 시상하부-뇌하수체-생식선 축의 기능을 조절하는 뇌 부위인 시상전야에서 생식샘 자극 호르몬 분비 호르몬 신경세포의 크기가 에스트로젠 매개 경로를 통해 감소되었다[79]. 또한 BPF는 발달 중인 제브라피쉬의 뇌에서 산화적 스트레스를 일으켜 운동기능장애를 유발하였다[26]. 설치류를 이용한 실험에서도 임신한 마우스에 BPF를 노출시켜 태어난 자손 마우스에서 불안장애와 우울증 행동이 관찰되었다(Table 2) [61]. 위의 결과로 BPF는 다양한 경로를 통

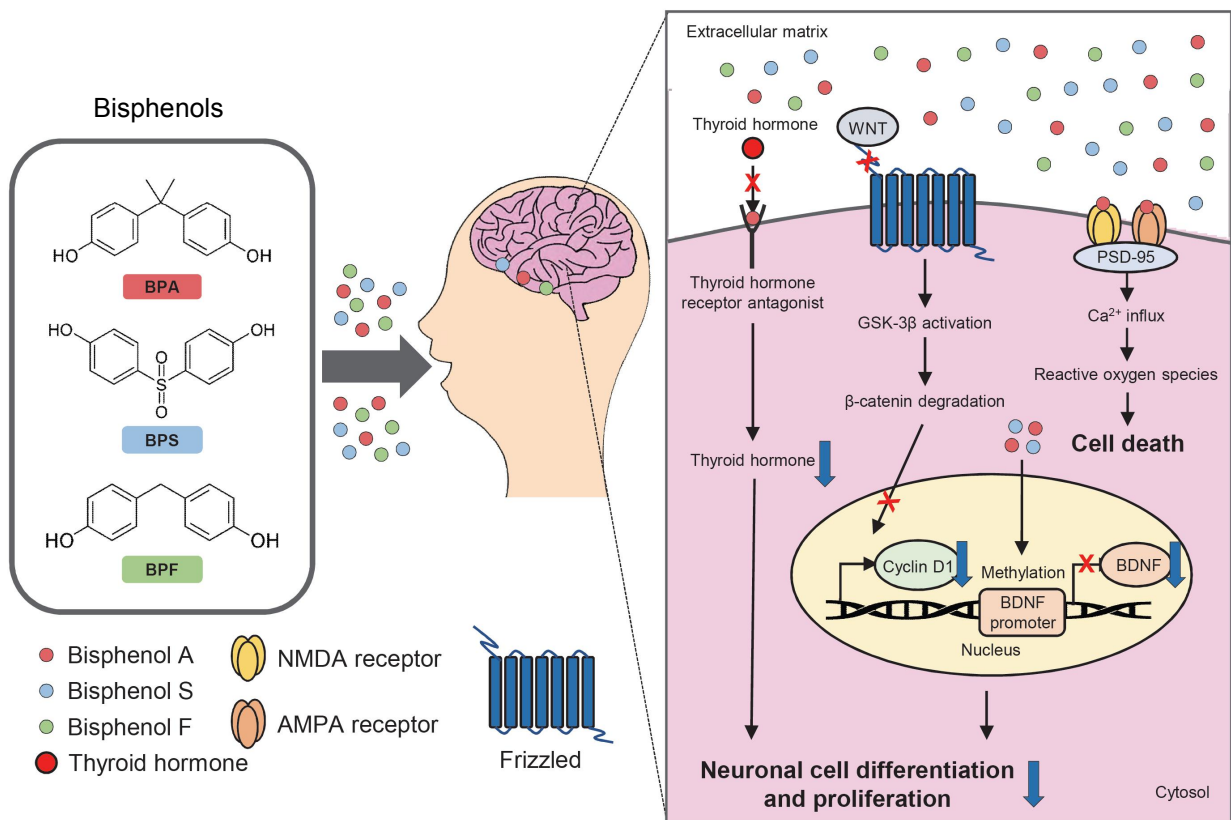


Fig. 1. The effect of bisphenol A and bisphenol A analogues on the brain.

해 신경계에 부정적인 영향을 미쳐 불안장애, 우울증, 운동기능장애와 같은 행동장애를 일으킬 수 있는 가능성이 제시되지만, 정확한 분자적 기전을 규명한 연구는 아직 부족하다. 따라서 BPF에 의해 유발되는 행동장애의 명확한 기전을 확인하기 위한 깊이 있는 신경생물학적 연구가 추가로 진행되어야 한다고 사료된다.

고 찰

BPA는 플라스틱, 식품 용기, 영수증 감열지 등 일상생활에서 다양하게 사용되어 왔으며 호르몬과 유사한 화학구조로 인해 인체 내 내분비계를 교란하고 있다[18]. 이로 인해 전 세계 각국에서는 BPA의 사용을 규제하는 법안 발의를 논의하고 있다. 특히, BPA가 영유아에게 감수성이 높아 모든 영유아용 기구 및 포장 용기 제조 시에 BPA 사용이 전면 금지되었다[75]. 또한 프랑스에서는 모든 식품 포장 용기에 BPA 사용을 금지하는 법안을 통과시켰다. 이처럼 BPA의 규제가 강화됨으로써 BPA를 대체하여 BPS나 BPF와 같은 화학물질들이 개발되어 사용되고 있다.

하지만 BPS나 BPF와 같은 BPA 대체물질들은 신경발달과정에서 산화적 스트레스가 증가함에 따라 세포 사멸이 유도되어 신경세포의 비정상적인 발달을 유발하고, 신경전달물질과 호르몬 수용체 등의 발현을 변화시킴으로써 불안장애, 우울증과 같은 정신질환과 사회적 의사소통장애와 기억 및 인지 장애와 같은 신경발달장애를 유발하고 있다(Fig. 1) [19]. 이처럼 BPS와 BPF의 위해성이 제기되고 있음에도 불구하고, 아직까지 BPS와 BPF는 일상생활에서 BPA를 대체하여 광범위하게 사용되고 있다[9].

BPS와 BPF가 신경계에 미치는 위해성에 대한 연구는 BPA에 비해 매우 부족한 실정이다. BPS와 BPF가 BPA를 대체하여 사용량이 증가하고, 신경계에 미치는 위험성이 꾸준히 제기되고 있는 만큼 BPA의 대체물질에 대한 체계적인 규제와 함께 신규 대체물질을 개발하는 등의 대비책이 마련되어야 한다.

따라서 본 총설에서는 BPA와 그 대체물질들이 신경계에 미치는 영향에 대한 최신 정보 및 연구 동향을 제시하여 BPA 대체물질의 사용에 있어 경각심을 일깨우고자 하였다.

감사의 글

이 과제는 부산대학교 기본연구지원사업(2년)에 의하여 연구되었습니다.

The Conflict of Interest Statement

The authors declare that they have no conflicts of interest

with the contents of this article.

References

- Allard, P. and Colaiácovo, M. P. 2011. Chapter 50 - bisphenol a, pp. 673-686. In: Gupta, R. C. (ed.), *Reproductive and developmental toxicology*, Academic Press: The San Diego.
- Andreassen, J. T., Fitzpatrick, C. M., Larsen, M., Skovgaard, L., Nielsen, S. D., Clausen, R. P., Troelsen, K. and Pickering, D. S. 2015. Differential role of ampa receptors in mouse tests of antidepressant and anxiolytic action. *Brain Res.* **1601**, 117-126.
- Antunes, G. F., Gouveia, F. V., Rezende, F. S., Seno, M. D. d. J., de Carvalho, M. C., de Oliveira, C. C., dos Santos, L. C. T., de Castro, M. C., Kuroki, M. A., Teixeira, M. J., Otoch, J. P., Brandao, M. L., Fonoff, E. T. and Martinez, R. C. R. 2020. Dopamine modulates individual differences in avoidance behavior: A pharmacological, immunohistochemical, neurochemical and volumetric investigation. *Neurobiol. Stress* **12**, 100219.
- Baba, K., Okada, K., Kinoshita, T. and Imaoka, S. 2009. Bisphenol a disrupts notch signaling by inhibiting gamma-secretase activity and causes eye dysplasia of xenopus laevis. *Toxicol. Sci.* **108**, 344-355.
- Bernal, J. 2007. Thyroid hormone receptors in brain development and function. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* **3**, 249-259.
- Braun, J. M., Kalkbrenner, A. E., Calafat, A. M., Yolton, K., Ye, X., Dietrich, K. N. and Lanphear, B. P. 2011. Impact of early-life bisphenol a exposure on behavior and executive function in children. *Pediatrics* **128**, 873-882.
- Burnashev, N. and Szepietowski, P. 2015. Nmda receptor subunit mutations in neurodevelopmental disorders. *Curr. Opin. Pharmacol.* **20**, 73-82.
- Cappoli, N., Tabolacci, E., Aceto, P. and Dello Russo, C. 2020. The emerging role of the bdnf-trkb signaling pathway in the modulation of pain perception. *J. Neuroimmunol.* **349**, 577406.
- Chen, D., Kannan, K., Tan, H., Zheng, Z., Feng, Y.-L., Wu, Y. and Widelka, M. 2016. Bisphenol analogues other than bpa: Environmental occurrence, human exposure, and toxicity – a review. *Environ. Sci. Technol.* **50**, 5438-5453.
- Chen, Z.-R., Huang, J.-B., Yang, S.-L. and Hong, F.-F. 2022. Role of cholinergic signaling in alzheimer's disease. *Molecules* **27**, 1816.
- Cho, J. H., Kim, A. H., Lee, S., Lee, Y., Lee, W. J., Chang, S. C. and Lee, J. 2018. Sensitive neurotoxicity assessment of bisphenol a using double immunocytochemistry of dcx and map2. *Arch. Pharm. Res.* **41**, 1098-1107.
- Choi, J. Y., Lee, J., Huh, D. A. and Moon, K. W. 2022. Urinary bisphenol concentrations and its association with metabolic disorders in the us and korean populations. *Environ. Pollut.* **295**, 118679.
- Cimmino, I., Fiory, F., Perruolo, G., Miele, C., Beguinot,

- F., Formisano, P. and Oriente, F. 2020. Potential mechanisms of bisphenol a (bpa) contributing to human disease. *Int. J. Mol. Sci.* **21**, 5761.
14. Cohen-Cory, S., Kidane, A. H., Shirkey, N. J. and Marshak, S. 2010. Brain-derived neurotrophic factor and the development of structural neuronal connectivity. *Dev. Neurobiol.* **70**, 271-288.
 15. Da Silva, B. S., Pietrobon, C. B., Bertasso, I. M., Lopes, B. P., Carvalho, J. C., Peixoto-Silva, N., Santos, T. R., Claudio-Neto, S., Manhães, A. C., Oliveira, E., De Moura, E. G. and Lisboa, P. C. 2019. Short and long-term effects of bisphenol s (bps) exposure during pregnancy and lactation on plasma lipids, hormones, and behavior in rats. *Environ. Pollut.* **250**, 312-322.
 16. Diamanti-Kandarakis, E., Bourguignon, J.-P., Giudice, L. C., Hauser, R., Prins, G. S., Soto, A. M., Zoeller, R. T. and Gore, A. C. 2009. Endocrine-disrupting chemicals: An endocrine society scientific statement. *Endocr. Rev.* **30**, 293-342.
 17. Dodds, E. C. and Lawson, W. 1936. Synthetic strogenic agents without the phenanthrene nucleus. *Nature* **137**, 996.
 18. Edaes, S. F. and de Souza, B. C. 2022. Bps and bpf are as carcinogenic as bpa and are not viable alternatives for its replacement. *Endocr. Metab. Immune Disord Drug Targets* **22**, 927-934.
 19. Eladak, S., Grisin, T., Moison, D., Guerquin, M.-J., N'Tumba-Byn, T., Pozzi-Gaudin, S., Benachi, A., Livera, G., Rouiller-Fabre, V. and Habert, R. 2015. A new chapter in the bisphenol a story: Bisphenol s and bisphenol f are not safe alternatives to this compound. *Fertil Steril.* **103**, 11-21.
 20. Faigle, R. and Song, H. 2013. Signaling mechanisms regulating adult neural stem cells and neurogenesis. *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* **1830**, 2435-2448.
 21. Fenichel, P., Chevalier, N. and Brucker-Davis, F. 2013. Bisphenol a: An endocrine and metabolic disruptor. *Ann. Endocrinol.* **74**, 211-220.
 22. Gao, J., Liao, Y., Qiu, M. and Shen, W. 2021. Wnt/ β -catenin signaling in neural stem cell homeostasis and neurological diseases. *Neuroscientist* **27**, 58-72.
 23. Gari, M., Moos, R., Bury, D., Kasper-Sonnenberg, M., Jankowska, A., Andysz, A., Hanke, W., Nowak, D., Bose-O'Reilly, S., Koch, H. M. and Polanska, K. 2021. Human-biomonitoring derived exposure and daily intakes of bisphenol a and their associations with neurodevelopmental outcomes among children of the polish mother and child cohort study. *Environ. Health* **20**, 95.
 24. Getahun, D., Jacobsen, S. J., Fassett, M. J., Wing, D. A., Xiang, A. H., Chiu, V. Y. and Peltier, M. R. 2018. Association between maternal hypothyroidism and autism spectrum disorders in children. *Pediatr. Res.* **83**, 580-588.
 25. Gill, S. and Kumara, V. M. R. 2021. Comparative neurodevelopment effects of bisphenol a and bisphenol f on rat fetal neural stem cell models. *Cells* **10**, 793.
 26. Gu, J., Wu, J., Xu, S., Zhang, L., Fan, D., Shi, L., Wang, J. and Ji, G. 2020. Bisphenol f exposure impairs neurodevelopment in zebrafish larvae (danio rerio). *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **188**, 109870.
 27. Han, K., Holder Jr, J. L., Schaaf, C. P., Lu, H., Chen, H., Kang, H., Tang, J., Wu, Z., Hao, S., Cheung, S. W., Yu, P., Sun, H., Breman, A. M., Patel, A., Lu, H.-C. and Zoghbi, H. Y. 2013. Shank3 overexpression causes manic-like behaviour with unique pharmacogenetic properties. *Nature* **503**, 72-77.
 28. Hartle, J. C., Zawadzki, R. S., Rigdon, J., Lam, J. and Gardner, C. D. 2022. Development and evaluation of a novel dietary bisphenol a (bpa) exposure risk tool. *BMC Nutr.* **8**, 143.
 29. He, Q. Z., Zhu, B. Q., Xu, X. N. and Zeng, H. C. 2021. Role of the bdnf/trkb/creb signaling pathway in the cytotoxicity of bisphenol s in sk-n-sh cells. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* **35**, 1-11.
 30. Hoshiko, S., Grether, J. K., Windham, G. C., Smith, D. and Fessel, K. 2011. Are thyroid hormone concentrations at birth associated with subsequent autism diagnosis? *Autism. Res.* **4**, 456-463.
 31. Hu, F., Liang, W., Zhang, L., Wang, H., Li, Z. and Zhou, Y. 2022. Hyperactivity of basolateral amygdala mediates behavioral deficits in mice following exposure to bisphenol a and its analogue alternative. *Chemosphere* **287**, 132044.
 32. Huang, R.-P., Liu, Z.-H., Yuan, S.-F., Yin, H., Dang, Z. and Wu, P.-X. 2017. Worldwide human daily intakes of bisphenol a (bpa) estimated from global urinary concentration data (2000–2016) and its risk analysis. *Environ. Pollut.* **230**, 143-152.
 33. Huo, X., Chen, D., He, Y., Zhu, W., Zhou, W. and Zhang, J. 2015. Bisphenol-a and female infertility: A possible role of gene-environment interactions. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **12**, 11101-11116.
 34. Inadera, H. 2015. Neurological effects of bisphenol a and its analogues. *Int. J. Med. Sci.* **12**, 926-936.
 35. Jacobson, M. H., Woodward, M., Bao, W., Liu, B. and Trasande, L. 2019. Urinary bisphenols and obesity prevalence among u.S. Children and adolescents. *J. Endocr. Soc.* **3**, 1715-1726.
 36. John, N., Rehman, H., Razak, S., David, M., Ullah, W., Afsar, T., Almajwal, A., Alam, I. and Jahan, S. 2019. Comparative study of environmental pollutants bisphenol a and bisphenol s on sexual differentiation of anteroventral periventricular nucleus and spermatogenesis. *Reprod. Biol. Endocrinol.* **17**, 53.
 37. Kim, J. I., Lee, Y. A., Shin, C. H., Hong, Y. C., Kim, B. N. and Lim, Y. H. 2022. Association of bisphenol a, bisphenol f, and bisphenol s with adhd symptoms in children. *Environ. Int.* **161**, 107093.
 38. Kim, M. J. and Park, Y. J. 2019. Bisphenols and thyroid hormone. *Endocrinol. Metab.* **34**, 340.
 39. Kim, S. S., Kim, J. L., Hwang, K. S., Park, H. C., Bae, M. A., Kim, K. T. and Cho, S. H. 2022. Mechanism of action and neurotoxic effects of chronic exposure to bisphenol f in adult zebrafish. *Sci. Total Environ.* **851**,

- 158258.
40. Komada, M., Nagao, T. and Kagawa, N. 2020. Prenatal and postnatal bisphenol a exposure inhibits postnatal neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus. *J. Toxicol. Sci.* **45**, 639-650.
 41. Lasky, J. L. and Wu, H. 2005. Notch signaling, brain development, and human disease. *Pediatr. Res.* **57**, 104-109.
 42. Lau, C. G., Takeuchi, K., Rodenas-Ruano, A., Takayasu, Y., Murphy, J., Bennett, M. V. L. and Zukin, R. S. 2009. Regulation of nmda receptor ca2+ signalling and synaptic plasticity. *Biochem. Soc. Trans.* **37**, 1369-1374.
 43. Lecarpentier, Y., Schussler, O., Hébert, J.-L. and Vallée, A. 2019. Multiple targets of the canonical wnt/ β -catenin signaling in cancers. *Front. Oncol.* **9**, 1248.
 44. Lehmler, H.-J., Liu, B., Gadogbe, M. and Bao, W. 2018. Exposure to bisphenol a, bisphenol f, and bisphenol s in u.s. Adults and children: The national health and nutrition examination survey 2013-2014. *ACS Omega* **3**, 6523-6532.
 45. Li, Y.-Z., Wu, Z.-Y., Zhu, B.-Q., Wang, Y.-X., Kan, Y.-Q. and Zeng, H.-C. 2022. The bdnf-trkb-creb signalling pathway is involved in bisphenol s-induced neurotoxicity in male mice by regulating methylation. *Toxics* **10**, 413.
 46. Liang, X., Yin, N., Liang, S., Yang, R., Liu, S., Lu, Y., Jiang, L., Zhou, Q., Jiang, G. and Faiola, F. 2020. Bisphenol a and several derivatives exert neural toxicity in human neuron-like cells by decreasing neurite length. *Food Chem. Toxicol.* **135**, 111015.
 47. Liao, C., Liu, F., Alomirah, H., Loi, V. D., Mohd, M. A., Moon, H.-B., Nakata, H. and Kannan, K. 2012. Bisphenol s in urine from the united states and seven asian countries: Occurrence and human exposures. *Environ. Sci. Technol.* **46**, 6860-6866.
 48. Lim, Y.-H., Bae, S., Kim, B.-N., Shin, C. H., Lee, Y. A., Kim, J. I. and Hong, Y.-C. 2017. Prenatal and postnatal bisphenol a exposure and social impairment in 4-year-old children. *Environ. Health* **16**, 79.
 49. Liu, B., Lehmler, H.-J., Sun, Y., Xu, G., Sun, Q., Snetelaar, L. G., Wallace, R. B. and Bao, W. 2019. Association of bisphenol a and its substitutes, bisphenol f and bisphenol s, with obesity in united states children and adolescents. *Diabetes Metab. J.* **43**, 59.
 50. Liu, Z.-H., Yang, Y., Ge, M.-M., Xu, L., Tang, Y., Hu, F., Xu, Y. and Wang, H.-L. 2015. Bisphenol-a exposure alters memory consolidation and hippocampal ca1 spine formation through wnt signaling *in vivo* and *in vitro*. *Toxicol. Res.* **4**, 686-694.
 51. Lu, L., Zhan, T., Ma, M., Xu, C., Wang, J., Zhang, C., Liu, W. and Zhuang, S. 2018. Thyroid disruption by bisphenol s analogues via thyroid hormone receptor β : *In vitro*, *in vivo*, and molecular dynamics simulation study. *Environ. Sci. Technol.* **52**, 6617-6625.
 52. Manzoor, M. F., Tariq, T., Fatima, B., Sahar, A., Tariq, F., Munir, S., Khan, S., Nawaz Ranjha, M. M. A., Sameen, A., Zeng, X.-A. and Ibrahim, S. A. 2022. An insight into bisphenol a, food exposure and its adverse effects on health: A review. *Front. Nutr.* **9**, 1047827.
 53. Matsuda, S., Matsuzawa, D., Ishii, D., Tomizawa, H., Sutoh, C., Nakazawa, K., Amano, K., Sajiki, J. and Shimizu, E. 2012. Effects of perinatal exposure to low dose of bisphenol a on anxiety like behavior and dopamine metabolites in brain. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* **39**, 273-279.
 54. Miyagawa, K., Narita, M., Narita, M., Akama, H. and Suzuki, T. 2007. Memory impairment associated with a dysfunction of the hippocampal cholinergic system induced by prenatal and neonatal exposures to bisphenol-a. *Neurosci. Lett.* **418**, 236-241.
 55. Moon, M. K., Kim, M. J., Lee, I., Choi, S., Park, J., Cho, Y. H., Hong, S., Yoo, J., Park, H., Cheon, G. J., Park, Y. and Choi, K. 2022. Exposure to bisphenol a, s, and f and its association with obesity and diabetes mellitus in general adults of korea: Korean national environmental health survey (konehs) 2015-2017. *Expo. Health* **15**, 53-67.
 56. Mornagui, B., Rezg, R., Repond, C. and Pellerin, L. 2019. Effects of bisphenol s, a major substitute of bisphenol a, on neurobehavioral responses and cerebral monocarboxylate transporters expression in mice. *Food Chem. Toxicol.* **132**, 110670.
 57. Müller, J. E., Meyer, N., Santamaria, C. G., Schumacher, A., Luque, E. H., Zenclussen, M. L., Rodriguez, H. A. and Zenclussen, A. C. 2018. Bisphenol a exposure during early pregnancy impairs uterine spiral artery remodeling and provokes intrauterine growth restriction in mice. *Sci. Rep.* **8**, 9196.
 58. Mu, X., Liu, J., Wang, H., Yuan, L., Wang, C., Li, Y. and Qiu, J. 2022. Bisphenol f impaired zebrafish cognitive ability through inducing neural cell heterogeneous responses. *Environ. Sci. Technol.* **56**, 8528-8540.
 59. Murata, M. and Kang, J.-H. 2018. Bisphenol a (bpa) and cell signaling pathways. *Biotechnol. Adv.* **36**, 311-327.
 60. Mustieles, V. and Fernández, M. F. 2020. Bisphenol a shapes children's brain and behavior: Towards an integrated neurotoxicity assessment including human data. *Environ. Health* **19**, 66.
 61. Ohtani, N., Iwano, H., Suda, K., Tsuji, E., Tanemura, K., Inoue, H. and Yokota, H. 2017. Adverse effects of maternal exposure to bisphenol f on the anxiety- and depression-like behavior of offspring. *J. Vet. Med. Sci.* **79**, 432-439.
 62. Pandaranandaka, J., Poonyachoti, S. and Kalandakanond-Thongsong, S. 2006. Anxiolytic property of estrogen related to the changes of the monoamine levels in various brain regions of ovariectomized rats. *Physiol. Behav.* **87**, 828-835.
 63. Pang, Q., Li, Y., Meng, L., Li, G., Luo, Z. and Fan, R. 2019. Neurotoxicity of bpa, bps, and bpb for the hippocampal cell line (ht-22): An implication for the replacement of bpa in plastics. *Chemosphere* **226**, 545-552.
 64. Park, C., Song, H., Choi, J., Sim, S., Kojima, H., Park, J., Iida, M. and Lee, Y. 2020. The mixture effects of bisphenol derivatives on estrogen receptor and androgen receptor. *Environ. Pollut.* **260**, 114036.
 65. Peltier, M. R., Fassett, M. J., Chiu, V. Y. and Getahun,

- D. 2021. Maternal hypothyroidism increases the risk of attention-deficit hyperactivity disorder in the offspring. *Am. J. Perinatol.* **38**, 191-201.
66. Rebolledo-Solleiro, D., Castillo Flores, L. Y. and Solleiro-Villavicencio, H. 2021. Impact of bpa on behavior, neurodevelopment and neurodegeneration. *Front. Biosci.* **26**, 363-400.
67. Rochester, J. R. and Bolden, A. L. 2015. Bisphenol s and f: A systematic review and comparison of the hormonal activity of bisphenol a substitutes. *Environ. Health Perspect.* **123**, 643-650.
68. Rubin, B. S. 2011. Bisphenol a: An endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* **127**, 27-34.
69. Sarter, M., Bruno, J. P. and Parikh, V. 2007. Abnormal neurotransmitter release underlying behavioral and cognitive disorders: Toward concepts of dynamic and function-specific dysregulation. *Neuropsychopharmacology* **32**, 1452-1461.
70. Schug, T. T., Janesick, A., Blumberg, B. and Heindel, J. J. 2011. Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **127**, 204-215.
71. Shtutman, M., Zhurinsky, J., Simcha, I., Albanese, C., D'Amico, M., Pestell, R. and Ben-Ze'Ev, A. 1999. The cyclin d1 gene is a target of the β -catenin/lef-1 pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **96**, 5522-5527.
72. Sun, Y., Nakashima, M. N., Takahashi, M., Kuroda, N. and Nakashima, K. 2002. Determination of bisphenol a in rat brain by microdialysis and column switching high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *Biomed. Chromatogr.* **16**, 319-326.
73. Tian, Y.-H., Baek, J. H., Lee, S. Y. and Jang, C. G. 2010. Prenatal and postnatal exposure to bisphenol a induces anxiolytic behaviors and cognitive deficits in mice. *Synapse* **64**, 432-439.
74. Tiwari, S. K., Agarwal, S., Seth, B., Yadav, A., Ray, R. S., Mishra, V. N. and Chaturvedi, R. K. 2015. Inhibitory effects of bisphenol-a on neural stem cells proliferation and differentiation in the rat brain are dependent on wnt/ β -catenin pathway. *Mol. Neurobiol.* **52**, 1735-1757.
75. Vandenberg, L. N., Hauser, R., Marcus, M., Olea, N. and Welshons, W. V. 2007. Human exposure to bisphenol a (bpa). *Reprod. Toxicol.* **24**, 139-177.
76. Wang, C., He, J., Xu, T., Han, H., Zhu, Z., Meng, L., Pang, Q. and Fan, R. 2021. Bisphenol a (bpa), bps and bpb-induced oxidative stress and apoptosis mediated by mitochondria in human neuroblastoma cell lines. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **207**, 111299.
77. Wang, H., Chang, L., Aguilar, J. S., Dong, S. and Hong, Y. 2019. Bisphenol-a exposure induced neurotoxicity in glutamatergic neurons derived from human embryonic stem cells. *Environ. Int.* **127**, 324-332.
78. Wang, Z., Alderman, M. H., Asgari, C. and Taylor, H. S. 2020. Fetal bisphenol-a induced changes in murine behavior and brain gene expression persisted in adult-aged offspring. *Endocrinology* **161**, 12.
79. Weiler, K. and Ramakrishnan, S. 2019. Bisphenol f causes disruption of gonadotropin-releasing hormone neural development in zebrafish via an estrogenic mechanism. *Neurotoxicology* **71**, 31-38.
80. Welch, C. and Mulligan, K. 2022. Does bisphenol a confer risk of neurodevelopmental disorders? What we have learned from developmental neurotoxicity studies in animal models. *Int. J. Mol. Sci.* **23**, 2894.
81. Wu, D., Wu, F., Lin, R., Meng, Y., Wei, W., Sun, Q. and Jia, L. 2020. Impairment of learning and memory induced by perinatal exposure to bpa is associated with era-mediated alterations of synaptic plasticity and pkc/erk/creb signaling pathway in offspring rats. *Brain Res. Bull.* **161**, 43-54.
82. Wu, L.-H., Zhang, X.-M., Wang, F., Gao, C.-J., Chen, D., Palumbo, J. R., Guo, Y. and Zeng, E. Y. 2018. Occurrence of bisphenol s in the environment and implications for human exposure: A short review. *Sci. Total Environ.* **615**, 87-98.
83. Wuttke, W., Jarry, H. and Seidlova-Wuttke, D. 2010. Definition, classification and mechanism of action of endocrine disrupting chemicals. *Hormones* **9**, 9-15.
84. Xu, X.-h., Zhang, J., Wang, Y.-m., Ye, Y.-p. and Luo, Q.-q. 2010. Perinatal exposure to bisphenol-a impairs learning-memory by concomitant down-regulation of n-methyl-d-aspartate receptors of hippocampus in male offspring mice. *Horm. Behav.* **58**, 326-333.
85. Xu, X., Fan, S., Guo, Y., Tan, R., Zhang, J., Zhang, W., Pan, B. X. and Kato, N. 2019. The effects of perinatal bisphenol a exposure on thyroid hormone homeostasis and glucose metabolism in the prefrontal cortex and hippocampus of rats. *Brain Behav.* **9**, e01225.
86. Xu, X., Li, T., Luo, Q., Hong, X., Xie, L. and Tian, D. 2011. Bisphenol-a rapidly enhanced passive avoidance memory and phosphorylation of nmda receptor subunits in hippocampus of young rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **255**, 221-228.
87. Xu, X., Xie, L., Hong, X., Ruan, Q., Lu, H., Zhang, Q., Zhang, G. and Liu, X. 2013. Perinatal exposure to bisphenol-a inhibits synaptogenesis and affects the synaptic morphological development in offspring male mice. *Chemosphere* **91**, 1073-1081.
88. Yao, J., Wang, J., Wu, L., Lu, H., Wang, Z., Yu, P., Xiao, H., Gao, R. and Yu, J. 2020. Perinatal exposure to bisphenol a causes a disturbance of neurotransmitter metabolic pathways in female mouse offspring: A focus on the tryptophan and dopamine pathways. *Chemosphere* **254**, 126715.
89. Ye, X., Wong, L.-Y., Kramer, J., Zhou, X., Jia, T. and Calafat, A. M. 2015. Urinary concentrations of bisphenol a and three other bisphenols in convenience samples of u.S. Adults during 2000-2014. *Environ. Sci. Technol.* **49**, 11834-11839.
90. Yin, N., Liang, X., Liang, S., Liang, S., Yang, R., Hu, B., Cheng, Z., Liu, S., Dong, H., Liu, S. and Faiola, F. 2019. Embryonic stem cell- and transcriptomics-based *in vitro*

analyses reveal that bisphenols a, f and s have similar and very complex potential developmental toxicities. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **176**, 330-338.

91. Zhang, Y.-F., Ren, X.-M., Li, Y.-Y., Yao, X.-F., Li, C.-H.,

Qin, Z.-F. and Guo, L.-H. 2018. Bisphenol a alternatives bisphenol s and bisphenol f interfere with thyroid hormone signaling pathway *in vitro* and *in vivo*. *Environ. Pollut.* **237**, 1072-1079.

초록 : Bisphenol A와 대체물질들이 신경계에 미치는 영향

문하정 · 이승현 · 신현승 · 정의만*

(부산대학교 자연과학대학 분자생물학과)

일상생활에서 사용되는 다양한 제품에는 내분비계교란물질이 포함되어 있다. 대표적인 내분비계교란물질 중 하나인 BPA는 에스트로겐 유사체이며, 폴리카보네이트와 에폭시 수지의 주원료로 사용되어 플라스틱 용기, 캔 내부 코팅제 등의 많은 상업용 제품 생산에 사용된다. BPA는 에스트로겐 유사 작용과 항안드로겐 작용으로 내분비계를 교란해 다양한 장기에 질병을 유발할 수 있는 원인 물질로 생각되고 있다. 특히, BPA는 뇌에서 신경세포의 증식, 분화 등 신경발달과정에 부정적인 영향을 미쳐 신경발달장애를 유발한다. 이로 인해 BPA의 사용이 규제되었으며 상업용 제품 생산에 BPA의 대체물질인 BPS와 BPF가 이를 대체하게 되었다. 하지만, BPS와 BPF는 BPA와 비슷한 화학구조를 가지고 있어 내분비계를 교란할 것이라는 의문이 제기되고 있다. 실제로 BPS와 BPF는 생식기와 뇌를 포함한 다양한 장기에서 유해한 영향을 일으킨다는 연구결과가 보고되었다. 현재 BPS와 BPF가 신경계에 노출되었을 때 나타나는 영향 연구 결과는 현저히 부족한 실정이다. 이에 BPS와 BPF가 신경계에 미치는 영향에 대한 연구가 활발히 이루어져야 하며 BPA 대체물질들의 안전성 검증 및 새로운 대체물질 개발이 이루어져야 한다고 사료된다.